Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen.
(Direktor: Professor Dr. Beumer.)

Die Beeinflussung der Schick-Reaktion durch Vitamin C

DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 24. Juni 1938

von

LEOPOLD STOCKEBRAND
aus Obernhausen/Lippe.

1 9 3 9

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Dekan: Prof. Dr. Krantz.
Berichterstatter: Prof. Dr. Beumer.

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Dezember 1938.

Die Tatsache, daß dem Vitamin C bei der Überwindung der Diphtherie-Intoxikation eine gewisse Bedeutung zuzukommen scheint, legte den Gedanken nahe, ob nicht von vornherein durch Vitamin C die Empfänglichkeit für Diphtherie herabgesetzt werden könnte. Diese Frage, die bisher im Schrifttum verhältnismäßig wenig behandelt worden ist, gab uns Veranlassung, Versuche anzustellen, die darüber Aufklärung verschaffen sollten, ob das äußerliche Merkmal der Di-Empfänglichkeit, die positive Schick-Reaktion, durch reichliche Vitamin C-Gaben verändert werden kann.

Die Schickprobe ermöglicht uns, mit großer Wahrscheinlichkeit festzustellen, ob Menschen Di-empfänglich oder -unempfänglich sind. Praktisch besteht ein Schutz gegen die Diphtherie, wenn im Blut eine Antitoxinmenge vorhanden ist, die die sogenannte Behringschwelle, das heißt 1/20 A.E. (Antitoxin-Einheit) pro ccm erreicht. Menschen mit diesem Gehalt an Antitoxin reagieren in der überwiegenden Mehrzahl Schick-negativ, während bei Personen mit niedrigerem Antitoxingehalt im Blut und damit stärkerer Empfänglichkeit, sich nach der intracutanen Injektion von Di-Toxin eine nachfolgende Rötung und Infiltration der Haut ergibt. Schick, der zuerst diese Beobachtungen machte, dosierte, um eine praktische Auswertung zu ermöglichen, die zu injizierende Menge auf $^1/_{50}$ der Dosis let. min. für Meerschweinchen.

Dabei muß betont werden, daß die im Blute vorhandene Antitoxinmenge mit der Di-Empfänglichkeit beziehungsweise -Unempfänglichkeit im oben genannten Sinne nicht immer übereingeht, denn es ist, wie Hirszfeld (1) berichtet, eine Anzahl von Fällen bekannt, insbesondere bei Kindern, die trotz sehr geringer Mengen an Antitoxin Schick-negativ waren. Hierunter sind nicht die negativen Schickreaktionen bei Neugeborenen zu verstehen, die nach de Rudder (2) auf das von der Mutter übernommene Antitoxin und auch auf die unempfindliche Haut zurückzuführen sind. Kiehl (3), der nachweisen wolle, ob ein Negativwerden der positiven Schickreaktion durch Vergrößerung des Antitoxintiters im Blut möglich wäre, verabfolgte bei Kindern im Alter von etwa 1½—13 Jahren

1. ein Leerserum,
2. das hämopoetische Pferdeserum „Haemostix" der Firma Magin, Frankfurt a. M.,
3. große Antitoxinmengen.

Lediglich das antitoxinarme Haemostix vermochte die positive Schickreaktion zu unterdrücken. Das führte ihn dazu, anzunehmen, daß außer dem Antitoxin noch andere Kräfte für die Neutralisierung des Diphtheriegiftes verantwortlich sind. Hirszfeld (1), der sich mit dieser Frage auseinandersetzte, ist der Meinung, daß der serologischen Immunität zunächst nicht die Bedeutung zukommt wie der cellulären. Die Zellen besitzen in der frühesten Jugend eine „Areaktivität", das heißt, sie haben noch keine Affinität zu den Giften. Erst im Laufe der Zeit gewinnen sie durch einen physiologisch oder künstlich hervorgerufenen Erwerb der „Reaktivität", Beziehungen zu den Toxinen. Dann erst sind sie genötigt, Antitoxine zu bilden. Hirszfeld (1) führt das Beispiel eines Schick-negativen aber antitoxinfreien Kindes an, das nach Vorbehandlung Schick-positiv wurde. So kommen wir also zu dem Ergebnis, daß die Schick-Reaktion nicht allein von der humoralen Immunität, also dem Blutantitoxin, sondern auch von der cellulären Immunität abhängt.

Bei der Injektion von Schick-Gift werden außer dem Diphtherie-Toxin noch Eiweißbestandteile der Toxinbouillon eingespritzt, die ihrerseits bei eiweißempfindlichen Personen allein in der Lage sind, Reaktionen hervorzurufen, die den nach der Injektion von Di-Toxin entstandenen gleichen. Daher ist es notwendig, neben der eigentlichen Schick-Reaktion gleichzeitig noch die Pseudo-Reaktion auszuführen und nur, wenn diese negativ ausfällt, können wir eindeutig sagen, ob der Patient Schick-positiv oder -negativ ist. Zur Ausführung der Pseudo-Reaktion dient Diphtherie-Toxin, das durch Erhitzung seine toxische Wirkung verloren hat und nur noch hitzebeständige Bestandteile der Toxinbouillon enthält. Pseudo-Reaktionen findet man erfahrungsgemäß umso häufiger, je älter die Patienten sind und insbesondere bei Tuberkulinpositiven.

Unsere Versuche fanden teilweise im Frühsommer, teilweise im Herbst statt. Die Kinder, die uns zur Verfügung standen, waren im Alter von 1½—11 Jahren. Vom 15. 6. 37 bis etwa zum 15. 7., also im Frühsommer, untersuchten wir 17 Kinder, von denen sechs Patienten der Tuberkuloseabteilung unserer Klinik waren. Größtenteils litten sie an einer Lungenhilusdrüsentuberkulose, mit Ausnahme einer Patientin, die an einer schweren cavernösen Lungentuberkulose darniederlag. Fast alle Kinder waren 2—4 Wochen in Klinikbehandlung, so daß im allgemeinen, mit Ausnahme der eben erwähnten Patientin ein ausreichender Allgemein- und Ernährungszustand vorlag. Bei keinem der Kinder ließ sich anamnestisch eine vorausgegangene Diphtherieerkrankung feststellen. Das letztere galt auch von drei weiteren Kindern der Scharlachabteilung, die

gleichzeitig untersucht wurden. Sie waren etwa 3 Wochen in Klinikbehandlung, hatten keine Komplikationen und waren durchweg in einem guten Allgemeinzustand. Die restlichen acht Kinder dieser Gruppe waren aus dem hiesigen Städtischen Säuglingsheim (Göppert-Haus), daß der Leitung unserer Klinik untersteht. Diese Kinder unterschieden sich von den bisherigen Patienten dahingehend, daß sie durchweg jünger waren. Durchschnittlich waren sie etwa 2 Jahre alt. Außerdem waren alle untersuchten Kinder gesund und durch den meist schon mehrwöchigen Aufenthalt im Göppert-Haus in einem guten Allgemeinzustand. Die Ernährung der Kinder, auf die später noch genauer einzugehen ist, geschah in derselben Weise wie in unserer Klinik. Auch hier ließ sich kein Fall von überstandener Diphtherie feststellen.

Eine weitere Gruppe von 12 Kindern, die wieder ausnahmslos Patienten unserer Klinik waren, untersuchten wir Mitte Herbst vom 25. 10 bis zum 15. 11. Auch hier handelte es sich in 8 Fällen um Kranke der Tuberkuloseabteilung, wieder mit vorwiegend Hilusdrüsentuberkulose. Der Allgemeinzustand war entsprechend der zuerst untersuchten Gruppe durch die längere Klinikbehandlung zumeist ein ausreichender, teilweise guter. Eine cavernöse Lungentuberkulose lag in keinem dieser Fälle vor. 4 Kinder konnten für unsere Versuche nicht voll zur Auswertung gelangen, da sie vorzeitig aus der Klinik entlassen wurden. Es handelte sich hier um Fälle von Chorea minor, Lues congenita und Scharlach.

Die Ernährung unserer Patienten, die hinsichtlich des Vitamin C-Haushalts für unsere Fragestellung nicht ohne Bedeutung war, bestand in einer ausreichenden Verabfolgung aller für die Kinder notwendigen Nährstoffe; daß dabei das Vitamin C, in Form von Obst und Früchten gegeben, nicht vernachlässigt wurde, versteht sich von selbst. Das Kinderessen wurde in 5 Mahlzeiten verabfolgt; etwa in der Weise, daß die Kinder morgens früh eine Tasse Milch mit Marmelade- bzw. Butterbrot bekamen, dann eine Obstmahlzeit. Das Mittagessen bestand aus Gemüse, Kartoffeln und etwa 2 mal in der Woche Fleisch oder Fisch dazu. Nachmittags gab es Milch mit Butterbrot. Abends wurde außer Butter- und Wurstbroten nochmals Obst vorgesetzt.

Wir wollten nun versuchen, uns über den Vitamin C Haushalt der untersuchten Kinder ein Bild zu machen, um so einen evtl. Mangel des Organismus an Ascorbinsäure auszugleichen bzw. darüber hinaus dem Körper noch ein Mehr an Vitamin C anzubieten. Dazu genügte nicht eine kritiklose Gabe von Ascorbinsäure. Wir mußten durch eine Kontrolle feststellen können, ob die zugeführte Ascorbinsäure auch tatsächlich in der Lage war, beispielsweise beim Bestehen eines großen Sättigungsdefizites eine ausreichende Sättigung herbeizuführen. Baumann (4), der sich mit diesen Fragen befaßte, spricht dann von einer guten C Sättigung des Organismus, wenn

nach intravenöser Belastung mit 100 mg Ascorbinsäure morgens innerhalb 24 Stunden 50% und mehr wieder ausgeschieden wird. Beträgt die Ausscheidung weniger als 50% so ist die Sättigung an Vitamin C mangelhaft. In Verfolg dieser Fragen stellte Baumann fest, daß gegenüber der intravenösen Gabe von Ascorbinsäure bei peroraler Verabreichung ein viel geringgradiger Anstieg des Blutspiegels und damit auch eine langsame Ausscheidung im Urin erfolgt; denn das Ausmaß der Ausscheidung ist bedingt durch die Höhe des Blutspiegels. Um über die Sättigung des Organismus ein genügend klares Bild durch die Bestimmung der C Ausscheidung zu bekommen, genügt nicht eine einmalige Belastung; denn hierauf reagiert nicht jeder Organismus gleichartig. Einmal wird relativ wenig ausgeschieden trotz einer ausreichenden Sättigung, ein ander Mal passiert bei bestehendem Sättigungsdefizit sehr viel Ascorbinsäure das Nierenfilter. Deshalb vermittelt uns den besten Eindruck eine über mehrere Tage zusätzlich verabfolgte kleinere Menge von Vitamin C. Gesunde Kinder und Erwachsene scheiden dann in der Regel am 2.—3.—4. Tage bereits 60—80% der Einfuhr wieder aus. Nach Widenbauer (5) bezeichnet man die zusätzliche Belastung, die nötig ist, bis 80% der Einfuhr wieder im Urin ausgeschieden wird, pro kg Körpergewicht berechnet, als Belastungsdosis (B. D.) Sie beträgt normalerweise etwa 0,5—6 mg. Hieraus geht schon hervor, in wie breiten Grenzen dieser Wert normalerweise schwankt. Es sind aber darüber hinaus Patienten mit nicht nachzuweisender Hypovitaminose beobachtet worden, die eine weit höhere Belastungsdosis hatten. Man kann also für den Organismus keinen bestimmten Sättigungsgrad angeben, sondern die physiologische Sättigung liegt zwischen relativ weiten Grenzen, so daß man nach Ansicht von Baumann (4) die Belastungsdosis pro kg Körpergewicht zwischen 0,0—30—40 mg Vitamin C als physiologisch bezeichnen muß. Bei Belastungsdosen, die darüber hinausgehen, können bereits Zeichen eines Mangels bestehen. Man muß aber auch hier mit der Diagnose einer C Hypovitaminose noch vorsichtig sein.

Entsprechend diesen Grundsätzen sind wir auch bei unseren Patienten vorgegangen, indem wir über längere Zeit hinaus Vitamin C auf peroralem Wege verabfolgten. Unter Voraussetzung der gleichen Ernährung und einer sich über mehrere Tage erstreckenden Belastung von Ascorbinsäure, konnten wir uns davon überzeugen, ob die Sättigung eine ausreichende war.

Zur Bestimmung der Vitamin C Ausscheidung im Urin bedienten wir uns der von Tillmans (6) angegebenen Methode. Sie beruht auf der stark reduzierenden Fähigkeit von Vitamin C gegenüber dem Dichlorphenolindophenol. Seit langem war das Reduktionsvermögen von Pflanzensäften gegenüber starken Oxydationsmitteln wie Kaliumpermanganat bekannt. Aber auch schwächere Oxydationsmittel wie das Jod, ja selbst ein Stoff mit noch niedrigerem Oxydationspotential als Jod, das Dichlorphenolindophenol wird durch Pflanzensäfte reduziert. Zur Erklärung dieser Reaktionen reichten die Stoffe, deren Anwesenheit im Pflanzensaft bekannt war, nicht aus. Tillmans (6) identifizierte nun jenen stark reduzierenden Stoff mit dem Vitamin C. Sein Verhalten gegenüber Diklorphenolindophenol benutzte er zur Angabe einer Methode der Bestimmung der C Ausscheidung im Urin, die von Jezler und Niederberger (7) ausgearbeitet worden ist. Sie gründet sich, wie oben schon angedeutet wurde, auf die Tatsache, daß der in Säure rote Farbstoff Dichlorphenolindophenol durch die reduzierende Wirkung der Ascorbinsäure zu einer farblosen Leukoverbindung reduziert wird. Zahlreiche andere Substanzen, die eine ähnliche Wirkung

wie die Ascorbinsäure ausüben, fallen beim Beachten gewisser Kautelen wenig ins Gewicht, vor allem nicht bei Belastungsproben, wo ja diese störend wirkenden Stoffe neben der Ascorbinsäure einen kaum bemerkenswerten Prozentsatz ausmachen.

Technisch geht man im einzelnen so vor, daß 2—3 Erlenmeyer-Kölbchen mit je:

100 ccm destilliertem Wasser
10 ccm frischem Urin
1 ccm Eisessig

gefüllt werden. Dann wird hierzu die Dichlorphenolindophenollösung in einer Zeit von ½—2 Minuten aus einer Pipette so lange zugesetzt, bis eine Rötung entsteht, die mindestens 30 Sekunden bestehen bleibt. Wichtig ist, daß die Titration bei Tageslicht und kurz nach der Miktion erfolgt, da sich bei längerem Stehen des Urins der Vitamin C Gehalt verändert.

Wir waren uns von vornherein darüber klar, daß diese Methode nicht eine spezifisch genaue ist. Sie hat, wie verschiedene Autoren festgestellt haben, Fehlerquellen, die nach Willstaedt (8) einmal darauf beruhen, daß ein Teil der Ascorbinsäure reversibel oxydiert ist und sich dadurch der Titration entziehen kann. Weiterhin sind außer dem Vitamin C, wie oben schon gesagt wurde, noch andere Substanzen im Urin, die ebenfalls die Fähigkeit haben, Dichlorphenolindophenol zu entfärben. Genannt seien hier Sulfhydrilverbindungen, Ferrosalze und Reduktone wie Gluthation und Cystein. Trotzdem ist die Tillmann'sche Methode, wie Willstaedt (9) betont, diejenige, die weitaus am meisten angewandt wird und auch in der Tat zuverlässige Ergebnisse vermittelt.

Es muß betont werden, daß wir in Bezug auf unsere Fragestellung die Messung der gesamten Tagesausscheidungen nicht für nötig erachteten. Wir verfuhren deshalb in der Weise, daß wir an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Tageszeiten 3 mal pro Patient den frischen Urin untersuchten. Wir bekamen so prozentuale Werte der einzelnen Urinportionen, die, wenn man die vor der Belastung gewonnenen mit den später erhaltenen in Vergleich brachte, uns ein ausreichendes Bild von den Sättigungsverhältnissen geben mußten. Voraussetzung für dieses Vorgehen war allerdings, daß die C-Ausscheidung im Laufe des Tages nicht sehr großen Schwankungen unterworfen war. Jezler und Kapp (10), die bei einigen Patienten die stündlichen Ausscheidungen prüften, sahen, daß bei gewöhnlicher Ernährung eine Stundenkurve regelmäßig nach der Mahlzeit ein gewisses Ansteigen der Ausscheidung zeigte. In der Zwischenzeit war der Ausscheidungswert aber ziemlich gleichbleibend. Dann wurde die Stundenkurve nach täglich einmaliger Belastung von 300 mg Redoxon aufgestellt. Sie zeigte einen Anstieg der Mehrausscheidung bis zu einem Maximum in der 2.—5. Stunde

und ein langsames Absinken zur Norm in den nächsten 10 Stunden. Nach 12 Stunden war der Vorgang beendet.

Wären wir nun in derselben Weise vorgegangen und hätten die 200 mg Vitamin C, die wir bei unseren Kindern täglich gaben, auf einmal verabfolgt, so wäre unsere Ausscheidungskontrolle unzutreffend gewesen. Wir vermieden das, indem wir die 200 mg Ascorbinsäure zu 4 verschiedenen Zeiten gaben, so daß zwischen 2 aufeinanderfolgenden Gaben 3—4 Stunden lagen. Durch diese öftere Verabreichung glaubten wir die Schwankungen der C-Ausscheidung ziemlich einzuschränken und Werte zu erhalten, die zwar nicht genau waren, aber uns trotzdem einen zutreffenden Eindruck vermittelten.

Zur Beantwortung der uns gestellten Frage, ob die Schick-Reaktion durch Vitamin C-Belastung verändert werden kann, gingen wir bei unseren Versuchen in der Weise vor, daß wir sowohl je 0,2 ccm des nativen als auch des erhitzten Diphtherie-Toxins in der Form, wie es von dem Institut für experimentelle Therapie „Emil v. Behring", (Leiter: Prof. H. Schmidt) *), geliefert wird, intracutan an den Unterarmen injizierten. Um Verwechslungen unsererseits vorzubeugen, legten wir grundsätzlich am rechten Unterarm Schick- und am linken Unterarm Pseudo-Schick-Test an. Während der anschließenden 6 Tage prüften wir den Ausfall der Reaktion. Wir bemühten uns, beide Reaktionen in der Größe ihres Ausfalls festzustellen, um durch Vergleich eventuelle Veränderungen in ihrer Größe zu erfassen. Die Bestimmung der betreffenden geröteten Felder nahmen wir durch Messung der Länge und der Breite vor. Aus Gründen der besseren Übersicht geben wir sie in der nachfolgenden Tabelle in Kreuzen an. Wir untersuchten den Urin an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Tageszeiten 3 mal pro Patient und gaben die gefundenen Ausscheidungswerte der einzelnen Portionen in mg% an. Die Titration geschah in den meisten Fällen etwa morgens um 10 Uhr und nachmittags gegen 4 Uhr. 7 Tage nach der intracutanen Injektion begannen wir mit der peroralen Verabreichung von Ascorbinsäure in Tablettenform, die zusätzlich zur Ernährung 4 mal täglich gegeben wurde und die in Form des „Redoxon" der Firma Hoffmann-La Roche und des „Cantan", das von der I. G. Farben geliefert wird, zur Verfügung standen. Die Kinder des Städtischen Säuglingsheims, die nur 100 mg Vitamin C in Tablettenform bekamen, erhielten eine sehr vitaminreiche Kost in Form von Obst und Fruchtsäften, so daß

*) Für die freundliche Überlassung des benötigten Schick-Tests möchten wir an dieser Stelle Herrn Prof. H. Schmidt danken.

auch hier sicherlich 200 mg Vitamin C täglich erreicht wurden. Nach weiteren 6—8 Tagen wiederholten wir die Injektion von Schick- und Pseudo-Schick-Gift. Die Injektionsstellen lagen soweit als möglich von den zuerst injizierten Stellen entfernt, so daß ein Zwischenraum von etwa 4—6 cm vorhanden war. Es wurde auch jetzt der Urin in derselben Weise wie vorher untersucht.

Von den 17 Kindern der im Frühsommer untersuchten Gruppe — 10 Jungen und 7 Mädchen — zeigten sich 3 Schick-negativ und 14 Schick-positiv; von den letzteren waren wiederum 5 Pseudo-Schick-positiv, 2 allerdings nur schwach. 4 dieser Pseudo-Reaktionen fanden sich bei Kindern der Tuberkuloseabteilung, nur eine schwach positive Reaktion bekam ein Kind aus dem Städtischen Säuglingsheim. Nach der 2. Injektion stellte sich heraus, daß alle Schick-positiven Kinder, von kleinen Veränderungen abgesehen, in vollem Umfange wie vorher positiv blieben, während die positiven Pseudoreaktionen in 3 Fällen vollkommen verschwanden und in 2 Fällen kleiner wurden.

Die Ascorbinsäureausscheidung zeigte erwartungsgemäß sowohl vor als auch nach der Belastung bei den einzelnen Patienten nicht ein einheitliches Niveau, sondern schwankte stets mehr oder weniger stark. Die einzelnen Werte wiesen bei gewöhnlicher Ernährung oftmals Differenzen bis etwa 2,5 mg% auf, nach der Belastung betrugen sie in einzelnen Fällen bis etwa 4 mg%. Die Durchschnittswerte der einzelnen Patienten vor der Sättigung lagen in den verhältnismäßig weiten Grenzen von 0,8—6,4 mg% mit einem Mittelwert von 2,6 mg%, nach der Sättigung zwischen 5,2 und 16 mg% mit dem Mittelwert von 9,5 mg%. Ein Patient konnte wegen vorzeitiger Entlassung nicht abschließend untersucht werden, ein anderer zeigte kein Ansteigen, sondern ein Gleichbleiben der C-Ausscheidung. Es handelte sich hier um den schon aufgeführten Fall von schwerer cavernöser Lungentuberkulose.

Diesen Resultaten entsprechend ergab sich auch bei den im Herbst untersuchten Kindern keine Abnahme der positiven Schick-Reaktion. Von 12 Kindern zeigten 3 keine Reaktion, die restlichen 9 waren Schick-positiv, von denen wiederum 3 eine positive Pseudo-Reaktion aufwiesen, in einem Falle war sie allerdings nur schwach angedeutet. Vor der 2. Injektion verließen 4 Kinder vorzeitig die Klinik. Die zurückbleibenden 7 Schick-positiven Patienten zeigten nach der zusätzlichen Ascorbinsäuregabe keine Veränderung dieser Reaktion. Bei den 3 pseudo-positiven Kindern verschwanden 2 Reaktionen vollkommen, während eine positive sich in eine schwach positive verminderte. Die Urinwerte, die wir bei diesen Patienten fanden, hatten keine gleichbleibende Höhe, sondern

schwankten auch zwischen den Werten, die wir in der im Frühsommer untersuchten Gruppe gesehen hatten. Die gefundenen Zahlen bewegten sich vor der Ascorbinsäureverabreichung zwischen 1,1 und 5,5 mg% mit einem Mittelwert von 3,6 mg%. Nach der Belastung lagen die Ausscheidungen zwischen 10,7 und 18,9 mg%. Der Mittelwert betrug hier also 15,5 mg%.

Die Ausscheidungsverhältnisse vor und nach der Belastung deckten sich, soweit wir das ohne Berechnung der genauen Tagesausscheidung sagen können, mit den Resultaten, die bisher von anderen Autoren angegeben sind. Die Tagesausscheidungen, die Harris und Mitarbeiter (11) unter Benutzung der Jodmethode fanden, bewegten sich zwischen 15 und 30 mg. V. Drigalski (12), der mit derselben Methode arbeitete, fand eine durchschnittliche Ausscheidung von 50 mg täglich, mit einer Schwankung von 36 bis 79 mg. Andere Autoren stellten noch höhere Werte fest. Daraus geht schon hervor, wie wenig übereinstimmend diese Zahlen sind. Das mag teils auf die gewählte Bestimmungsmethode, teils auf die Ernährung zurückzuführen sein. Burckhardt und Weiser (13) untersuchten schulpflichtige Kinder unter Benutzung der Tillmansschen Methode. Die Gesamtausscheidungswerte lagen hier täglich zwischen 11 und 90 mg und die Zahlen der einzelnen Portionen bewegten sich zwischen 0,7—9 mg. Bei einigen Kindern war die Konzentration der Einzelportionen gleichbleibend, während sie bei anderen am Morgen oder am Abend höher war. Der letztere Befund spricht nach Auffassung der beiden Autoren dafür, daß die am Tage mit der Nahrung aufgenommene Vitamin C-Menge bei einigen Kindern noch am selben Abend, bei anderen erst am nächsten Morgen ausgeschieden wird. Ein Zusammenhang der Ausscheidung mit dem Gesundheitsbefund der Kinder wurde nicht gefunden. Bei Belastung mit oralen Redoxongaben von 300 mg täglich war bei 32 Kindern eine deutliche Übereinstimmung zwischen Vitamin C-Ausscheidung und der Schwere des tuberkulösen Prozesses festzustellen.

Diese Beobachtungen zeigen Übereinstimmungen mit unseren Ergebnissen. Insbesondere konnten wir bestätigen, daß bei dem schon oben erwähnten Fall von schwerer cavernöser Lungentuberkulose, der vor der Belastung seiner C-Ausscheidung wegen nicht auffiel, nach der zusätzlichen Vitamin C-Verabfolgung keine Steigerung der C-Ausscheidung zeigte. Was die Urinuntersuchung der übrigen Patienten anbetrifft, so stellte sich entsprechend den Ergebnissen von Burckhardt und Weiser (13) auch bei uns heraus, daß der prozentuale Gehalt der einzelnen Portionen an Ascorbinsäure nicht konstant blieb, sondern sich im Laufe des Tages zwischen mehr oder weniger breiten Grenzen bewegte. Bei einigen

Patienten, hielten die in mg% ausgedrückten Ausscheidungswerte praktisch die gleiche Höhe, das heißt, sie unterschieden sich nur um einige Zehntel mg% voneinander. Dagegen schwankten die meisten Werte in breiten Grenzen, insbesondere nach der Belastung. Trotzdem kann gesagt werden, daß die Kinder ein reichliches Überangebot an Ascorbinsäure erhielten, das sich in einer durchschnittlich 3—4fachen Steigerung der Ausscheidungswerte nach der Vitamin C-Verabreichung dokumentierte. Patienten, die diese wesentliche Vergrößerung der Vitamin C-Ausscheidung zeigten, konnten wir als gut gesättigt ansehen, da ja die Voraussetzungen, die Baumann (4) zur Beurteilung des Sättigungsgrades eines Organismus durch die Urinuntersuchung, nämlich eine mehrtägige perorale Verabreichung von Ascorbinsäure, erfüllt waren. Da uns nicht primär die Ausscheidungsverhältnisse interessierten, hielten wir die genaue Festlegung der Belastungsdosen durch die Messung der gesamten Tagesausscheidung für unnötig. Die Frage nach der Sättigung des Organismus erhielten wir, unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen unseres Vorgehens, leichter beantwortet.

Eine Beobachtung im Hinblick auf die C-Ausscheidung verdient noch festgehalten zu werden. Während bei der Gruppe, die im Frühsommer untersucht wurde, die durchschnittlichen Ausscheidungswerte aller Patienten sich von 2,6 auf 9,5 mg%, also 3,6 mal vergrößerten, stiegen im Herbst die entsprechenden Werte von 3,6 auf 15,5 mg%, wurden also 4,3 mal so groß. Die Herbstausscheidung ist mithin größer als diejenige des Frühsommers, besonders nach der Belastung. Das erscheint selbstverständlich, wenn man berücksichtigt, daß die Kinder während der Sommermonate in ausreichendem Maße mit Vitamin C in Form von frischem Obst und Gemüse ernährt wurden. Man kann also die erhöhten Werte der 2. Gruppe, insbesondere die nach der zusätzlichen Verabreichung nur im Hinblick auf die sehr vitaminreiche Nahrung im Sommer genügend erklären.

Andere Autoren, wie Widenbauer (5) und Baumann (4) fanden ebenfalls jahreszeitliche Unterschiede in der C-Ausscheidung, die auch auf die jahreszeitlich veränderten Ernährungsverhältnisse zurückgeführt werden. Hinsichtlich unserer Göttinger Verhältnisse ist eine noch im Oktober und Anfang November anhaltende deutliche Sättigung an Ascorbinsäure verständlich, da ja in jenen Wochen die Obsternte noch in vollem Gange ist, so daß bis dahin ununterbrochen frisches Obst gegeben werden kann.

Die Diphtherie zeigt bekanntlich einen Wechsel in der jahreszeitlichen Häufigkeit, der sich in dem sogenannten Wintergipfel der

Diphtherie ausdrückt. De Rudder (2) führt ihn auf eine Änderung der menschlichen Konstitution zurück. Der Mensch hat im Winter eine größere Empfindlichkeit. Direkte Untersuchungen, wie Toxinbestimmungen, liegen darüber nicht vor. De Rudder (2) berichtet, daß Harris Versuche über einen jahreszeitlichen Wechsel der Schick-Reaktion anstellte. In einer Untersuchungsreihe fand er im Frühjahr 44%, dagegen im Herbst 73% Schick-positiv. Andererseits berichtet Nélis (14), daß er Gruppen von jeweils 12, 20 und 21 Kindern im Abstand von einem halben Jahre Schick-getestet habe. Diese Versuche wurden ausgeführt vom Juli—November 1933, vom August 1933—Januar 1934 und vom August 1933—Februar 1934. Bis auf 3 Fälle fiel der Schick-Test gleich aus. In den Ausnahmefällen wurde stets ein früher positiver Schick-Test negativ. Die Ergebnisse stehen in einem gewissen Gegensatz. De Rudder (2) meint, daß der Schick-Test für diese Untersuchungen schlecht geeignet sei, da er bei mehrmaliger Gabe einen immunisatorischen Reiz ausübe. Wir konnten jedoch auf Grund unserer Untersuchungen keine derartige Wirkung, die sich ja in einer Verminderung des Ausfalls der 2. Reaktion nach der Vitamin C-Belastung des Organismus hätte ausdrücken müssen, feststellen. Auch sahen wir in der Herbstgruppe keine auffallende Veränderung hinsichtlich der prozentualen Häufigkeit der Schick-positiven gegenüber den im Frühsommer untersuchten Patienten. Da wir aber im Herbst nicht die gleichen Patienten vom Sommer untersuchten, konnten wir natürlich über eventuelle Veränderungen der Reaktion bei gleichen Individuen nichts aussagen.

Die Frage der etwaigen Verminderung der Schick-Reaktion nach Vitamin C Belastung war auch Gegenstand von Untersuchungen von Widenbauer und Saretz (15). Zunächst untersuchten sie einen Patienten, der seit Jahren eine stark positive Schick-Reaktion zeigte. Es wurde nun an der entsprechenden Stelle des anderen Unterarmes 2 ccm Schickgift Boraxpufferlösung zusammen mit einer Lösung von 50 mg kristallisierter Ascorbinsäure in Form des Redoxon intracutan injiziert. Dieser Test fiel negativ aus. Bei demselben Patienten wurde nun ein Belastungsversuch nach Harris und Ray unter Urinkontrolle vorgenommen und zwar wurden 1400 mg Ascorbinsäure peroral verabreicht. Nach 3 Tagen auf dem Höhepunkt der Sättigung wurde nochmals eine Schick-Probe vorgenommen, die nach 2 Tagen positiv war, allerdings etwas schwächer als die erste.

Entgegen dieser kurzen Vorbehandlungsdauer bekam der Patient nunmehr 2 Monate lang täglich 50 mg Ascorbinsäure per os. Neuerlich injiziertes Di-Toxin zeigte wieder eine positive Reaktion in der gleichen Weise wie vorher. Bei 2 weiteren Schick-positiven Mädchen beobachtete man bei gemeinsamer Verabreichung von Ascorbinsäure und Di-Gift in der oben angegebenen Weise in einem Kreis von 1,5 cm Radius keine Reaktion, um den Kreis herum jedoch einen breiten roten Ring. Bei getrennter Gabe von Di-Toxin und Vitamin C verlief die Reaktion in der ursprünglichen Stärke positiv. 7 Schick-positive Kinder im Alter von 1½—9 Jahren zeigten den

Ausfall der Reaktionen in entsprechender Weise. Der in vitro mit 30—50 mg Ascorbinsäure zubereitete Schick-Test wurde 15—30 Minuten bei 37° aufbewahrt und dann injiziert. Das Ergebnis war, daß bei einigen Kindern die Reaktion ganz ausblieb und bei den übrigen ein reaktionsfreier Hof entstand, der von einer Rötung umgeben war. Bei getrennter Gabe konnte wieder keine Verringerung der vorher positiven Schick-Reaktion gefunden werden.

Die in vitro entgiftende Wirkung führten Widenbauer und Saretz (15) auf eine ungiftige Komplementbildung von Toxin und Ascorbinsäure zurück. An den Stellen, wo um den reaktionslosen Hof sich eine Entzündung zeigte, hatte schon wieder eine Spaltung des Komplexes in die beiden Komponenten stattgefunden, was darauf zu beziehen ist, daß der Vitamin C arme Körper schnell die Ascorbinsäure von diesen Stellen wegreißt; denn diese Kinder hatten ein Sättigungsdefizit. Eine Säurewirkung bei gemeinsamer Verabreichung wird von den Autoren abgelehnt, da sie dieselbe entgiftende Wirkung auch bei neutralisierter Ascorbinsäure feststellten.

Zusammenfassend stehen Widenbauer und Saretz (15) auf dem Standpunkt, daß die in der Haut vorhandenen Mengen an Vitamin C nicht ausreichen, um das Diphtherie-Toxin, in Form des Schick-Test gegeben, entgiften zu können.

Die Ergebnisse von Widenbauer und Saretz (15), die mit den unsrigen bezüglich der Unveränderlichkeit der Schick-Reaktion durch Ascorbinsäure-Belastung übereinstimmen, berechtigten zu der Annahme, daß die günstige Wirkung der Ascorbinsäure auf Diphtherie nicht rein spezifischer Natur ist. Auch Kühnau (16), der sich mit der Frage der Spezifität der Vitamine auseinandersetzte, kommt zu dem Ergebnis, daß die C-Vitaminwirkung, abgesehen von der bei einer typischen C-Avitaminose, immer unspezifisch ist. So sieht er auch das günstige Moment der Vitamin C-Belastung in erster Linie darin, daß es die Widerstandskraft des Körpers gegen Infekte überhaupt stärkt. Hier scheint das retikulo-endotheliale System eine wesentliche Rolle zu spielen.

Es ist notwendig darauf hinzuweisen, daß wir bei Schick-negativen Kindern beider Gruppen die 2. Injektion nicht ausgeführt haben, da ja voraussichtlich keine Veränderung im positiven Sinne auftreten konnte. Außerdem hätte sich eine derartige Wirkung grundsätzlich auch in einer Vergrößerung der 2. Injektion bei den übrigen Patienten äußern müssen, was aber keineswegs der Fall war; abgesehen von jenen Veränderungen, die wir ja auf Kosten der Injektionstechnik und der jeweiligen Veränderung des Reaktionsausfalles setzen mußten.

Gegenüber der Unveränderlichkeit der positiven Schick-Reaktion nach Vitamin C-Verabreichung ist es auffallend, daß fast alle positiven Pseudo-Reaktionen nach der 2. Injektion schwächer ausfielen bezw. vollkommen verschwanden. Wir hatten zunächst an eine desensi-

bilisierende Wirkung gedacht, in der Form, daß allein die Wiederholung der Injektion von erhitztem Toxin schon eine Abschwächung der 2. Reaktion bewirkte. Wir injizierten deshalb bei den Patienten Erich M. und Ingeborg G. 12 Tage nach der 2. Injektion noch ein 3. Mal Pseudo-Schick-Test, unterließen aber eine weitere zusätzliche Vitamin C-Sättigung. Es ergab sich, daß jetzt die positive Pseudo-Reaktion in derselben Größe wie das 1. Mal ausfiel. Eine nochmalige Urinuntersuchung zeigte bei dem zuerst genannten Patienten Erich M. einen Wert von 5,7 mg% Ascorbinsäure gegenüber 4,0 mg% vor der Belastung und bei dem Kinde Ingeborg G. 1,9 mg% gegenüber 2,3 mg% vorher. Damit war der oben gemachte Einwand hinfällig.

Wie oben bereits gesagt wurde, beruht die Pseudoreaktion auf einer Überempfindlichkeit der Haut gegen Eiweiß. Die Verringerung dieser Reaktion bedeutet eine Herabsetzung der Eiweißempfindlichkeit der Haut.

Die Wirkung der Ascorbinsäure in dieser Richtung ist nicht unbekannt. Hochwald (17) stellte beispielsweise Versuche an über die antiallergische Wirksamkeit des C Vitamins im Tierversuch und beobachtete seinen günstigen Einfluß auf hyperergische Krankheitsbilder bei Menschen. Die Tieruntersuchungen, die bei Meerschweinchen vorgenommen wurden, zeigten zu einem erheblichen Prozentsatz eine Hemmung des anaphylaktischen Schocks durch die Ascorbinsäure. Wurde die Schockwirkung von den Tieren überstanden, so trat eine 14tägige Feiung gegen eine Antigeneinfuhr ein. Es wurde festgestellt, daß andere reduzierende Substanzen wie Gluthation, Cystein und Natriumthiosulfat denselben Einfluß wie das Vitamin C hatten. Den Angriffspunkt dieser Stoffe bildet wahrscheinlich das retikulo-endotheliale System, an dem sich die Immunitätsvorgänge abspielen. Hochwald (17) ist der Ansicht, daß „im anaphylaktischen Schock und vielleicht überhaupt bei hyperergischer Reaktionslage der Körper bei der Infektionsabwehr in erhöhtem Maße reduzierende Substanzen verbraucht, aus deren Mangel die pathologischen Erscheinungen entstehen." Die Prüfung der Ascorbinsäurewirkung bei einigen allergischen menschlichen Erkrankungen, wie Heuschnupfen, Asthma bronchiale und croupöser Pneumonie, zeigte ihm einen günstigen Einfluß auf das Krankheitsbild nach intravenöser Vitamin C Gabe. Endgültiges konnte über diese Untersuchungen noch nicht mitgeteilt werden.

Lemcke (18), der klinisch ein vermindertes Auftreten der Serumkrankheit bei ständig mit Vitamin C behandelten Kindern gesehen hatte, erweiterte diese Beobachtungen ebenfalls durch Meerschweinchenversuche, die ihm zeigten, daß die tägliche Fütterung von Vitamin C vom Tage der Sensibilisierung mit Pferde- und Hammelserum ein Überleben der mehrfach tödlichen Dosis bewirkte. Die Sensibilisierungshemmung stieg proportional der Ascorbinsäuregabe. Eine einmalige parenterale Gabe von Ascorbinsäure wirkte sensibilisierungshemmend, wenn sie vor der Sensibilisierung und schockhemmend, wenn sie vor der Reinjektion gegeben wurde.

Wir konnten also durch unsere Ergebnisse diesen Versuchen ein weiteres Beispiel der günstigen Wirksamkeit der Ascorbinsäure gegenüber einer Überempfindlichkeits-Reaktion hinzufügen.

Zusammenfassung.

Es wurde bei 29 Kindern zwischen 1½—11 Jahren der Ausfall der Schick- und Pseudo-Schick-Reaktion bei gewöhnlicher Ernährung und bei zusätzlicher Vitamin C-Belastung geprüft, unter gleichzeitiger Bestimmung der Vitamin C-Ausscheidung im Urin. Dabei ergab sich folgendes:

1. Die Ascorbinsäurewerte der Einzelportionen blieben im Laufe des Tages nicht konstant, sondern wechselten vor der Vitamin C-Belastung in einer Breite von etwa 2,5 mg%, nach der Belastung in einer Breite von etwa 4 mg%.

2. Nach der sich über 12 Tage erstreckenden täglichen Belastung mit 200 mg Vitamin C erhöhte sich die C-Ausscheidung der Einzelportionen durchschnittlich um das 3—4fache der Ausscheidung bei gewöhnlicher Ernährung.

3. Gegenüber allen andern Patienten zeigte ein Fall von schwerer cavernöser Lungentuberkulose nach der Vitamin C-Belastung von täglich 200 mg ein Gleichbleiben seiner C-Ausscheidung.

4. Die Vitamin C-Ausscheidungswerte lagen im Herbst sowohl vor als auch nach der C-Belastung durchschnittlich höher als die entsprechenden Werte vom Frühsommer.

5. Bezüglich des Ausfalles der Schick- und Pseudo-Schick-Reaktion konnte kein jahreszeitlicher Unterschied festgestellt werden.

6. Die Schick-positiven Reaktionen wurden durch tägliche Ascorbinsäuregaben von 200 mg in 21 Fällen nicht verändert.

7. Im Gegensatz dazu wurden 5 positive und 3 schwach positive Pseudo-Schick-Reaktionen nach Vitamin C-Belastung derart verändert, daß 3 positive und 2 schwach positive vollkommen verschwanden, 2 positive schwächer und 1 schwach positive nicht verändert wurden.

Während also die Vitamin C-Sättigung des Organismus keinen Einfluß auf den Verlauf der Schick-Reaktion hat, wird die Eiweißempfindlichkeit des Körpers deutlich vermindert.

———

LITERATUR-VERZEICHNIS

1. Hirszfeld: Klin. Wschr. 1931 II, 2153.
2. De Rudder: Die akuten Zivilisationsseuchen. Verlag Georg Thieme, Leipzig 1934.
3. Kiehl: Mschr. f. Khlk. **66**, 339 (1936).
4. Baumann: Jahrb. f. Khlk. **68**, 356 (1937).
5. Widenbauer: Z. Vitaminfrage **6**, 50 (1937).
6. Tillmans und Hirsch: Bioch. Zschr. 250, 312 (1932).
7. Jezler und Niederberger: Klin. Wschr. 1936 I, 710.
8. Willstaedt: Klin. Wschr. 1935 II, 1665.
9. Willstaedt: Klin. Wschr. 1935 II, 1705.
10. Jezler und Kapp: Zschr. f. klin. Med. **130**, 178 (1936).
11. Harris, Leslie, Ray und Ward: Bioch. Zschr. **27**, 2011 (1933).
12. v. Drigalski: Klin. Wschr. 1935 I, 338.
13. Burckhardt und Weiser: Schweiz. med. Wschr. 1936 II, 832.
14. Nélis: C. r. Soc. Biol. Paris 115, 1178—1180.
15. Widenbauer und Saretz: Klin. Wschr. 1936 II, 1131.
16. Kühnau: Dtsche. med. Wschr. 1937 I, 352.
17. Hochwald: Klin. Wschr. 1936 I, 894.
18. Lemcke: Mschr. f. Khlk. **67**, 244 (1936).

LEBENSLAUF

Am 11. April 1914 wurde ich als siebenter Sohn des Landwirts Wilhelm Stockebrand und seiner Ehefrau Anna, geb. Kater, in Obernhausen (Lippe) geboren. Von meinem 6. bis 10. Lebensjahre besuchte ich die dortige Volksschule und kam 1924 auf die Oberrealschule in Detmold, wo ich Ostern 1933 die Reifeprüfung ablegte. Ich wandte mich dann dem Studium der Medizin zu und besuchte die Universitäten Marburg und Göttingen. In Göttingen bestand ich im April 1934 das Vorphysikum, im Oktober 1935 das Physikum. Anschließend studierte ich je ein Semester an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und an der Universität Rostock. Seit meinem 8. Semester bin ich wieder in Göttingen, wo ich im Sommer 1938 mein Staatsexamen zu machen beabsichtige.

Name	Geschlecht	Alter	Krankheit	Hat Patient Di. gehabt	1. Schick-Reaktion	1. Pseu Schick-R aktion
1. Sch., Peter	männl.	7 Jahre	Scharlach	nein	+	—
2. B. Heinz	„	$3^1/_2$ „	„	„	+	—
3. Br. Karl-Heinz	„	$1^1/_2$ „	„	„	—	—
4. B. Horst	„	$2^1/_2$ „	Hilustbc.	„	+	+
5. L. Inge	weiblich	7 „	„	„	++	+
6. W. Gertrud	„	11 „	Cav. Lung.-Tb.	„	—	—
7. G. Heinz	männl.	5 „	Hilustbc.	„	+	(+)
8. L. Hannelore	weibl.	10 „	„	„	+	—
9. T. Hiltrud	„	7 „	„	„	+	+
10. G. Karl-Heinz	männl.	$2^3/_4$ „	Gesund	„	+	—
11. G. Werner	„	2 „	„	„	+	—
12. S. Marie-Luise	weibl.	2 „	„	„	++	(+)
13. K. Franz	männl.	2 „	„	„	—	—
14. H. Margarete	weibl.	2 „	„	„	+	—
15. J. Günter	männl.	2 „	„	„	+	—
16. B. Irene	weibl.	$1^1/_2$ „	„	„	+	—
17. M. Willi	männl.	$1^1/_2$ „	„	„	+	—
18. M. Erich	männl.	2 Jahre	Hilustbc.	nein	+	+
19. E. Arnold	„	10 „	„	„	—	—
20. D. Willi	„	8 „	„	„	+	—
21. Ruth	weibl.	5 „	Lungenabszess	„	++	—
22. H. Karl	männl.	7 „	Hilustbc.	„	+	—
23. P. Helga	weibl.	2 „	„	„	+	+
24. H. Gerhard	männl.	9 „	„	„	+	—
25. G. Ingeborg	weibl.	9 „	„	„	+	(+)
26. G. Gertrud	„	10 „	Chorea min.	„	—	—
27. H. Helmut	männl.	3 „		„	+	—
28. M. Elly	weibl.	10 „	Lues cong.	„	—	—
29. G. Irene	„	8 „	Scharlach	„	+	—

(+) Wenn Durchm. der aufgetretenen Rötung kleiner ist als 0,9 cm.
\+ Wenn Durchm. der aufgetretenen Rötung zwischen 1—2,9 cm liegt.
++ Wenn Durchm. der aufgetretenen Rötung größer ist als 3 cm.

Vit. C Werte der Einzelport in mg %			Durchschn. Werte in mg %	2. Schick-Reaktion	2. Pseudo-Schick-Reaktion	Vit. C Werte der Einzelport. in mg %			Durchschn. Werte in mg %	
4,7	6,6	6,1	5,8	+	—	11,4	10,5	12,0	11,3	
1,9	1,4	1,4	1,6	+	—	10,0	10,5	11,9	10,8	
0,9	1,3	1,4	1,2			8,8	11,5	9,2	9,8	
1,4	1,8	1,3	1,5	+	(+)	5,5	5,3	6,3	5,7	
5,4	3,6	3,8	4,2	+ +	—	12,6	9,2	8,9	10,2	
1,9	1,5	1,4	1,6			1,2	1,8	1,6	1,5	
0,7	1,5	1,4	1,2	+	(+)	9,5	10,3	10,2	10,0	
5,4	5,7	8,2	6,4	+	—	8,5	12,2	10,6	10,4	
2,2	2,5	2,4	2,3	+	—	12,9	11,9	13,0	12,6	Untersucht
7,5	6,7	6,7	6,9	+	—	6,5	9,7	8,2	8,1	v. 15. 6. 37
2,9	3,1	3,9	3,2	+	—	5,9	5,2	5,1	5,4	—15. 7. 37
0,8	1,2	1,4	1,1	+ +	—	4,7	5,8	5,2	5,2	
09,	0,9	0,8	0,8							
1,1	2,2	1,5	1,6	+	—	14,5	15,6	17,9	16,0	
1,2	0,7	0,6	0,8	+	—	7,7	9,0	6,8	7,8	
1,2	0,8	1,7	0,9	+	—	7,3	6,7	6,8	6,9	
0,9	1,5	1,6	1,3	+	—	15,8	12,0	12,6	13,7	
3,7	4,5	3,8	4,0	+	—	10,4	10,2	11,5	10,7	
6,4	4,2	4,5	5,0			14,3	16,9	18,7	16,6	
1,2	1,8	1,7	1,6	+	—	15,4	15,1	14,0	14,8	
3,5	3,8	4,4	3,9	+	—	15,3	20,4	19,5	18,7	
5,7	4,8	5,8	5,5	+ +	—	17,3	15,2	17,4	16,6	Untersucht
1,0	1,5	1,2	1,2	+	(+)	17,9	20,4	18,4	18,9	v. 25. 10. 37
1,3	0,8	1,3	1,1	+	—	13,2	12,2	11,9	12,4	—15. 11. 37
2,0	3,0	1,9	2,3	+	—	17,1	14,7	14,3	15,7	
2,5	2,3	2,5	2,4	+						
3,8			3,8							
4,0	4,8		4,4							
4,6			4,6							